(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115988988 A
(43)申请公布日 2023.04.18

(21)申请号 202180051634.8

(22)申请日 2021.08.26

(30)优先权数据
63/070,735 2020.08.26 US
63/072,050 2020.08.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.02.21

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IL2021/051053 2021.08.26

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/044018 EN 2022.03.03

(71)申请人 丁格医疗有限责任公司
地址 以色列特拉维夫

(72)发明人 利奥尔·斯特兰 奥费·约德法

(74)专利代理机构 成都超凡明远知识产权代理有限公司 51258
专利代理师 张大皓

(51)Int.Cl.
A61B 5/1495(2006.01)

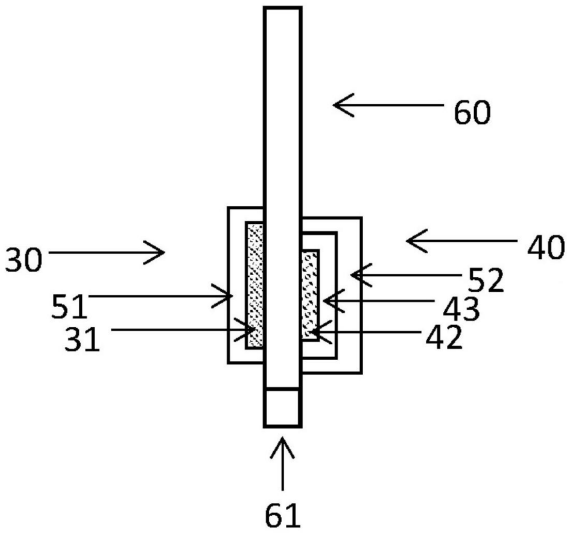
权利要求书3页 说明书11页 附图9页

(54)发明名称

葡萄糖感测的系统、装置和方法以及相关方法的有关应用

(57)摘要

本公开的实施方式涉及用于连续葡萄糖监测的系统、装置和方法。在一些实施方式中，提供了包括皮下可植入电化学感测探头(传感器)的连续葡萄糖监测(CGM)装置。传感器是平面的，并且包括沉积在感测探头两侧的对电极和工作电极。沉积在整个传感器周边的生物相容性层使炎症反应最小化。在生产站之间的移位期间，卷盘至卷盘生产过程在基础片材上的预定点处提供“每个传感器”层的沉积。生产过程首先在基础片材的一侧进行，随后在相对侧进行生产过程。测量逐个传感器的工作电极表面积和层的厚度，并根据基础片材标识符存储“每个传感器”数据(“干”参数)，基础片材标识符可以通过印刷或蚀刻标记或其他手段诸如RFID来实施。另外，批次参数以样品为基础进行测量(体外“湿”参数)。工厂校准算法分析传感器性能的“每批次”样品(葡萄糖溶液中的体外“湿”参数)以及单个传感器测量，并将数据组合在校准算法中以计算各个传感器校准参数，并将数据编程回各个传感器。



CN 115988988 A

1.一种用于生产连续葡萄糖监测装置(CGM装置)传感器的方法,包括提供延长长度的基础基体片材或基础基体片材的各个片,并采取:

第一过程,包括将延伸长度的基础片材移位通过多个生产站,其中:

所述基础片材在每个站经历至少一个生产过程,

所述至少一个生产过程至少包括:

沉积酶层,

在所述基础片材的至少一侧上丝网印刷介电层,

和

以下中的至少一种:将延伸长度折叠和切割成各个传感器;

或

第二过程,包括一次一个地加工所述基础片材的各个片,以产生单个或多个传感器,

其中:

所述多个传感器选自由以下组成的组:2个或更多个传感器,2-5个传感器,2-10个传感器,2-100个传感器,和2-1000个传感器,以及

各个片的加工至少包括沉积酶层和在基础片材的片的至少一侧上丝网印刷介电层。

2.根据权利要求1所述的方法,其中,所述传感器对应权利要求37-47中的任意一项的所述传感器。

3.根据权利要求1所述的方法,其中,至少一个生产过程在所述基础片材的第一侧和第二侧进行。

4.根据权利要求1所述的方法,还包括在所述基础片材的一侧或两侧上实施至少一个并且优选多个用于特定沉积区域/位点/点的对齐中的至少一种的基准标记和用于CGM装置的编码和/或跟踪的标记,其中任选地,能够将RFID标签联接到所述基础片材上,以代替用于CGM装置的编码和/或跟踪的标记。

5.根据权利要求1-4任一项所述的方法,其中,所述至少一个生产过程在第一侧然后在第二侧进行。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中,所述第一侧或底侧被配置为用于包括所述对电极的对电极侧,以及所述第二侧至上侧被配置为用于包括所述工作电极的工作电极侧,所述第二侧与所述第一侧相对。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的方法,还包括在所述第一侧和第二侧中的至少一侧并且优选两侧上覆盖所述基础片材的至少一部分。

8.根据权利要求18所述的方法,其中,所述基础片材的所述至少一部分包括由其边缘界定的基带的带。

9.根据权利要求7或8所述的方法,其中,所述覆盖包括金属。

10.根据权利要求9所述的方法,其中,所述金属包括金和铂中的至少一种。

11.根据权利要求9或10所述的方法,其中,所述金属是溅射金属。

12.根据权利要求1-11中任一项所述的方法,还包括提供衬层材料,所述衬层材料被配置为保护所述基础片材的至少一个边缘区域。

13.根据权利要求1-12中任一项所述的方法,其中,对于所述对电极侧,所述方法包括在所述生产站中的一个和/或另一个处,在预定位置处沉积以下的至少一种并且优选多个

并且更优选全部:Ag/AgCl层、介电层和生物相容性层。

14.根据权利要求1-13中任一项所述的方法,其中,对于所述工作电极侧,所述过程包括沉积以下的至少一种、并且优选多种、并且更优选全部:酶层、介电层和生物相容性层、界面导电层、葡萄糖限制层和抗干扰层。

15.根据权利要求14所述的方法,其中,所述生物相容性层沉积在一层或多层其他层的顶部上,和/或通过设置在所述基础片材中的一个或多个双侧槽沉积在两侧,其中任选地,从所述顶部和侧面的所述生物相容性层的沉积被配置为覆盖所述传感器周边的周边。

16.根据权利要求1-15中任一项所述的方法,还包括将所述基础片材切割成一个或多个平面部分/构型。

17.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中,所述基础片材还包括与每个电极电连通的电接触件,并且其中,所述方法还包括以下的至少一种、并且优选多个,并且更优选全部:以大约90°折叠所述基础片材,将所述基础片材与引入器联接,以及将所述电接触件与皮肤粘附控制单元的印刷电路板组件联接。

18.根据权利要求1-17中任一项所述的方法,其中,所述基础片材包括多个预先指定的区域或位点/点,用于在其一侧或两侧沉积材料。

19.根据权利要求1所述的方法,其中,在所述第二过程期间,基础片材的每片是固定的。

20.根据权利要求19所述的方法,其中,固定包括在单个位置处加工基础基体的每片。

21.根据权利要求19所述的方法,其中,对于所述第二过程,材料沉积是通过将材料注入器移位到基础片材上方的多个区域/位点/点进行的。

22.根据权利要求1所述的方法,还包括校准每个传感器。

23.根据权利要求1-22所述的方法,还包括在所述基础片材的一侧或两侧上沉积一层或多层期间和/或之后固化。

24.根据权利要求1-23中任一项所述的方法,其中,所述基础片材厚度为25-75um之间。

25.根据权利要求1-24中任一项所述的方法,其中,所述导电层或导电层包括50-200nm之间的厚度。

26.根据权利要求1-25中任一项所述的方法,还包括用保护衬层覆盖所述基础片材的一侧或两侧。

27.根据权利要求1-26中任一项所述的方法,还包括沉积至少一层额外层,所述额外层选自由以下组成的组:酶、介质、交联剂、胶粘剂和能用于控制葡萄糖和氧的扩散和/或用于控制各种干扰化合物的扩散的任何聚合物,所述各种干扰化合物包括,任选地对乙酰氨基酚和抗坏血酸。

28.一种CGM装置传感器校准方法,包括

确认逐个传感器参数以产生校准数据,其中:

这种确认是经由对选定数量的生产的传感器进行抽样的批量测量,以及

所述参数选自由以下组成的组:工作电极的表面积、一个或多个特定层的厚度、所有层的厚度。

29.根据权利要求28所述的校准方法,其中,每个传感器的所述校准数据被存储并与特定传感器相关联。

30.根据权利要求28或29所述的校准方法，还包括进行一个或多个传感器的体外测量以记录传感器性能以产生体外校准数据。

31.根据权利要求28-30中任一项所述的校准方法，还包括向校准算法提供干校准数据和体外校准中的至少一种，并且优选两种，并且产生被配置用于连续葡萄糖监测装置和/或系统的电子电路中的传感器校准数据。

32.根据权利要求28-31中任一项所述的校准方法，还包括产生单个传感器生产数据。

33.根据权利要求32所述的校准方法，其中，产生单个传感器生产数据包括使用成像装置。

34.根据权利要求32或33所述的校准方法，其中，所述成像装置对单个传感器成像，并且所述成像装置能包括显微镜/成像器。

35.根据权利要求28-34中任一项所述的校准方法，还包括经由光学廓线仪、光谱反射率监测器等中的至少一种来产生单个传感器生产校准数据。

36.根据权利要求28-34中任一项所述的校准方法，还包括在生产之前，测量用于生产的材料的特性。

37.一种连续葡萄糖传感器，包括：

具有至少一侧的基础基体片材；

对电极；和

至少一个工作电极。

38.根据权利要求37所述的传感器，其中，所述至少一侧包括多侧，和/或所述基础基体片材对应于基础基体板。

39.根据权利要求38所述的传感器，其中，所述多侧至少包括第一侧。

40.根据权利要求38或39所述的传感器，其中，所述多侧至少包括第一侧和第二侧。

41.根据权利要求39或40所述的传感器，其中，所述对电极布置在所述第一侧上。

42.根据权利要求39-41中任一项所述的传感器，其中，所述工作电极布置在第二侧上。

43.根据权利要求40-42中任一项所述的传感器，其中，所述第二侧与所述第一侧相对。

44.根据权利要求37或38所述的传感器，其中，所述对电极和所述工作电极位于相同侧。

45.根据权利要求37-44中任一项所述的传感器，其中，所述对电极和工作电极中的至少一个被印刷在所述至少一侧上。

46.根据权利要求37-45中任一项所述的传感器，还包括参比电极。

47.根据权利要求36-46中任一项所述的传感器，其中，所述至少一个工作电极包括两个或更多个工作电极。

48.根据公开的实施方式的任一项的系统、装置或方法。

葡萄糖感测的系统、装置和方法以及相关方法的有关应用

[0001] 相关申请

[0002] 本公开要求于2020年8月28日提交的标题为“葡萄糖感测的系统、装置和方法以及相关制造方法(Systems,Devices and Methods for Glucose Sensing and Associated Manufacturing Methods)”的美国临时申请号63/072,050以及于2020年8日26日提交的标题为“连续葡萄糖传感器和安装组件(Continuous Glucose Sensor and Mounting Assembly)”的美国临时专利申请号63/070,735的优先权和权益。这些公开内容的每一件以其全部内容通过援引并入本文。

技术领域

[0003] 本公开的实施方式一般涉及用于连续监测患者中葡萄糖的系统、装置和方法。更具体地,本公开的一些实施方式涉及具有平面皮下葡萄糖感测探头的连续葡萄糖监测装置。甚至更具体地,本公开的一些实施方式涉及平面探头的改进的制造工艺。

背景技术

[0004] 持续血糖监测(CGM)对糖尿病患者是重要的,因为它能够在血糖水平升高或降低的时间期间使药物和/或生活习惯立即改变。CGM装置检测组织间液中的葡萄糖水平,但在一些装置中,需要频繁的血糖测量(手指刺)进行校准。

[0005] CGM系统通常采用皮下植入式电化学感测探头(传感器),其包括工作电极和对电极,以及包括印刷电路板组件(PCBA)的皮肤粘附控制单元。由工作电极表面上葡萄糖的酶性氧化生成的电流与间质葡萄糖水平相关;较大的工作电极表面积增加了传感器精度。电流被传导到皮肤粘附的控制单元,并且电路经传感器对电极闭合。两个电极通常覆盖有生物相容性层,以降低异物炎症反应。

[0006] CGM感测探头通常为圆柱形或平面型,并且两个探头都用可拆卸的导管插入体内。平面探头是优选的,因为插入创伤较小,并且由于材料使用的高产量和大量生产方法和设备的可用性,生产成本较低。在大多数平面探头中,工作电极和对电极沉积在探头的一侧,限制了它们的表面积和传感器精度。平面探头的另一限制是由于相对侧(无生物相容性层)与身体直接接触而引起的炎症反应。

[0007] 传感器的工厂校准将校准责任从用户转移到传感器制造商的手中。传感器灵敏度在传感器制造过程期间确定,并且该信息以传感器代码的形式包括在每个传感器中。制造商的主要挑战是制造具有传感器对传感器的低变异性的传感器批次。

[0008] 因此,需要在工厂校准CGM装置,并消除执行校准过程相关的手指刺(finger-stick)和误差。还需要具有最小批次变化的稳健的制造过程。还需要小型但为电极提供最大表面积的平面探头。还需要一种生物相容性且引起最小炎症反应的平面探头。

发明内容

[0009] 在一些实施法方式中,提供了连续葡萄糖传感器,并且所述连续葡萄糖传感器包

括具有至少一侧的基础基体片材、对电极和至少一个工作电极。这样的实施方式包括以下特征、功能性、步骤、部件、材料、参数和说明中的一个和/或另一个(和在一些实施方式中，多个，和在一些实施方式中，大部分，基本上全部或全部)，以产生本公开的又另外的实施方式：

[0010] -所述至少一侧包括多侧，和/或所述基础基体片材对应于基础基体板；

[0011] -所述多侧至少包括第一侧；

[0012] -所述多侧至少包括第一侧和第二侧；

[0013] -所述对电极布置在所述第一侧上；

[0014] -所述工作电极布置在第二侧上；

[0015] -所述第二侧与所述第一侧相对；

[0016] -所述对电极和所述工作电极位于相同侧；

[0017] -所述对电极和工作电极中的至少一个被印刷在所述至少一侧上；

[0018] -参比电极；

[0019] 和

[0020] -所述至少一个工作电极包括两个或更多个工作电极。

[0021] 在一些实施方式中，提供了用于生产连续葡萄糖监测装置(CGM装置)传感器的方法，并且包括提供延长长度的基础基体片材或基础基体片材的各个片，并采取：第一过程，所述第一过程包括将延伸长度的基础片材移位通过多个生产站，其中，所述基础片材在每个站经历至少一个生产过程，所述至少一个生产过程至少包括：沉积酶层，在所述基础片材的至少一侧丝网印刷介电层，和将延伸长度折叠和切割成各个传感器中的至少一个；或第二过程，所述第二过程包括一次一个地加工所述基础片材的各个片，以产生单个传感器或多个传感器，其中：所述多个传感器选自由以下组成的组：2个或更多个传感器、2-5个传感器和2-10个传感器(在一些实施方式中，2-100个传感器之间、2-1000个传感器之间，2-10,000个传感器之间以及它们之间的所有范围)，其中各个片的加工至少包括在基础片材的片的至少一侧上沉积酶层和丝网印刷介电层。

[0022] 这样的实施方式包括以下特征、功能性、步骤、部件、材料、参数和说明中的一个和/或另一个(和在一些实施方式中，多个，和在一些实施方式中，大部分，基本上全部或全部)，以产生又另外的实施方式：

[0023] -所述传感器对应本公开的实施方式的所述传感器；

[0024] -至少一个生产过程在所述基础片材的第一侧和第二侧进行；

[0025] -在所述基片的一侧或两侧上实施至少一个和优选多个用于特定沉积区域/位点/点的对齐中的至少一种的基准标记和用于CGM装置的编码和/或跟踪的标记，其中任选地，能够将RFID标签联接到所述基片上，以代替用于CGM装置的编码和/或跟踪的标记；

[0026] -至少一个生产过程在第一侧然后在第二侧进行；

[0027] -所述第一侧或底侧被配置为用于包括所述对电极的对电极侧，以及所述第二侧至上侧被配置为用于包括所述工作电极的工作电极侧，所述第二侧与所述第一侧相对；

[0028] -在所述第一侧和第二侧中的至少一侧并且优选两侧上覆盖所述基础片材的至少一部分；

[0029] -所述基础片材的所述至少一部分包括由其边缘界定的基带的带；

[0030] -所述覆盖包括金属；

[0031] -所述金属包括金和铂中的至少一种；

[0032] -所述金属是溅射金属；

[0033] -提供衬层材料，所述衬层材料被配置为保护所述基础片材的至少一个边缘区域；

[0034] -对于所述对电极侧，在所述生产站中的一个和/或另一个处，在预定位置处沉积以下的至少一种并且优选多个并且更优选全部：Ag/AgCl层、介电层和生物相容性层；

[0035] -对于所述工作电极侧，所述过程包括沉积以下的至少一种、并且优选多种、并且更优选全部：酶层、介电层和生物相容性层、界面导电层、葡萄糖限制层和抗干扰；

[0036] -所述生物相容性层沉积在一层或多层其他层的顶部上，和/或通过设置在所述基础片材中的一个或多个双侧槽沉积在两侧，其中任选地，从所述顶部和侧面的所述生物相容性层的沉积被配置为覆盖所述传感器周边的周边；

[0037] -将所述基础片材切割成一个或多个平面部分/构型；

[0038] -所述基片还包括与每个电极电连通的电接触件，并且所述方法还包括以下的至少一种、并且优选多个，并且更优选全部：以大约90°折叠所述基片，将所述基片与引入器联接，以及将所述电接触件与皮肤粘附控制单元的印刷电路板组件联接；

[0039] -所述基础片材包括多个预先指定的区域或位点/点，用于在其一侧或两侧沉积材料；

[0040] -在所述第二过程期间，每片基础片材是固定的，其中固定可以包括在单个位置处加工基础基体的每片；

[0041] -对于所述第二过程，材料沉积是通过将材料注入器移位到基础片材上方的多个区域/位点/点进行的；

[0042] -校准每个传感器；

[0043] -在所述基础片材的一侧或两侧上沉积一层或多层期间和/或之后固化；

[0044] -所述基础片材厚度为25-75um之间(和其之间的任何范围)；

[0045] -所述导电层或导电层包括50-200nm之间的厚度(和其之间的任何范围)；

[0046] -用保护衬层覆盖所述基础片材的一侧或两侧；

[0047] 和

[0048] -沉积至少一层额外层，所述额外层选自由以下组成的组：酶、介质、交联剂、胶粘剂和能用于控制葡萄糖和氧的扩散和/或用于控制各种干扰化合物的扩散的任何聚合物，所述各种干扰化合物包括，任选地对乙酰氨基酚和抗坏血酸。

[0049] 在一些实施方式中，提供了CGM装置传感器校准方法，并且包括确认逐个传感器参数以产生校准数据，其中：这种确认是经由对选定数量的生产的传感器(例如1和100之间)进行抽样的批量测量，以及所述参数选自由以下组成的组：工作电极的表面积、一个或多个特定层的厚度、所有层的厚度。

[0050] 这样的实施方式包括以下特征、功能性、步骤、部件、材料、参数和说明中的一个和/或另一个(和在一些实施方式中，多个，和在一些实施方式中，全部)，以产生又另外的实施方式：

[0051] -每个传感器的所述校准数据被存储并与特定传感器相关联；

[0052] -进行一个或多个传感器的体外测量以记录传感器性能以产生体外校准数据；

[0053] -向校准算法提供干校准数据和体外校准中的至少一种,并且优选两种,和/或产生被配置用于连续葡萄糖监测装置和/或系统的电子电路中的传感器校准;

[0054] -产生单个传感器生产数据;

[0055] -产生单个传感器生产数据包括使用成像装置;

[0056] -所述成像装置对单个传感器成像,并且所述成像装置能包括显微镜/成像器;

[0057] -经由光学廓线仪、光谱反射率监测器等中的至少一种来产生单个传感器生产校准数据;

[0058] 和

[0059] -在生产之前,测量用于生产一个或多个传感器的一种或多种的材料的一种或多种特性。

[0060] 本公开的一些实施方式涉及使用皮下平面电化学感测探头(传感器)进行连续葡萄糖监测(CGM)的方法和装置。一些实施方式还涉及CGM装置的生产过程,以及一些实施方式还涉及工厂校准过程。在一些实施方式中,CGM装置包括平面基体基础片材,所述平面基体基础片材包括沉积在平面片的两侧上的电极、导体、介电体和电接触件。基体基础片材可以折叠90°,使得其一部分被配置为插入本体(传感器)内,以及另一部分可以被配置为包括在CGM装置的皮肤粘附控制单元中。

[0061] 根据一些实施方式,控制单元包括与基体基板接触件电联接的印刷电路板组件(PCBA)。在一些实施方式中,平面传感器包括沉积在传感器的一侧上的对电极以及沉积在传感器相对侧上的至少一个工作电极。在一些实施方式中,对电极包括Ag/AgCl层,以及在一些实施方式中,工作电极包括至少一层酶层,并且还可以包括葡萄糖限制层和抗干扰层中的至少一层。在一些实施方式中,对电极和工作电极两者,和在一些实施方式中以及边缘和电极,最小化反应性炎症反应的生物相容性层保护侧面。

[0062] 在一些实施方式中,基体基础片材的生产过程包括“卷盘至卷盘(reel to reel)”过程。具体地,可以包括聚酰亚胺的基础片材的长带被移位通过生产站,其中在每个站处,基础片材经历至少一个生产过程,诸如酶层的沉积、介电层的丝网印刷等。在一些实施方式中,聚酰亚胺(例如)基础片材包括用于对齐特定沉积区域的基准,其也可以被称为点或位点,并且这些术语在整个过程中可互换地使用,以及用于逐个传感器编码的标记;替代地,可以通过其他手段诸如例如RFID的来识别各个传感器。在一些实施方式中,生产过程可以首先在基础片材的一侧(例如,对电极侧或底侧)进行,并且然后在另一侧进行,在一些实施方式中,另一侧是与对电极侧的侧相对的一侧(例如,工作电极侧或上侧)。在一些实施方式中,基础片材带最初在两侧(底侧和下侧)由导电溅射金属(例如,金、铂等)覆盖,并且在一些实施方式中,用底侧和上侧衬层保护。

[0063] 在一些实施方式中,对电极侧的生产过程包括,例如,在指定位置沉积至少Ag/AgCl层、介电层和生物相容性层。在一些实施方式中,工作电极侧的生产过程(在基带片翻转之后)包括例如沉积至少酶层、介电层和生物相容性层,但在一些实施方式中,可以额外地包括界面导电层(诸如碳)、葡萄糖限制层和抗干扰层中的至少一层(和在一些实施方式中,多层,和在一些实施方式中,全部)。在一些实施方式中,生物相容性层沉积在一层或多层其他层的顶部,并且通过基础片材中的双侧槽沉积在传感器电极的两侧。在两侧上沉积层的沉积之后,在一些实施方式中,将基体基础片材切割(例如,通过激光切割)成平面构

型。在一些实施方式中，然后基体基础片材在90°处折叠，传感器与引入器联接，并且电接触件与皮肤粘附控制单元内的PCBA联接。在一些实施方式中，基体片的生产过程采用具有长度和宽度的矩形基础片材，其中每个片包括用于材料沉积的数百或数千个预先指定的区域/点。与卷盘至卷盘的过程不同，基础片材是固定的，并且“每个传感器”材料沉积是通过材料注射器的移位来进行的——例如，液体沉积注射器的移位用于在多个工作电极区域/点处沉积酶。

[0064] 本公开的传感器的制造/工厂校准，以及一些实施方式，是由以下提供：在过程中，逐个传感器的尺寸测量(例如干测量)，通过，例如，相机，以及葡萄糖溶液中传感器批量测量的采样(例如，传感器性能的干测量)。逐个传感器的干参数包括工作电极的表面积以及一个或多个特定层的厚度中的至少一个。在一些实施方式中，根据识别的特定传感器来存储每个传感器的数据。此外，在一些实施方式中，通过从给定批次提取样品并进行体外(“湿”)测量以记录传感器性能来测量批次参数。因此，在一些实施方式中，将传感器特定测量连同批量测量的组合提供给至少一个校准算法，以便产生逐个传感器的校准参数的至少一个、并且优选多个。然后，在完成组装后，可以将所得到的一个或多个传感器校准参数编程进各个传感器装置的电子电路中/编程为各个传感器装置的电子电路的一部分。

[0065] 参考附图和随后的详细描述，这些和其他实施方式及其目的和/或优点将变得更加明显。

附图说明

[0066] 图1a-c示出了根据本公开的一些实施方式的感测探头的截面图(1a)和侧视图(1b和1c)。

[0067] 图2a示出了根据本公开的一些实施方式在折叠成其最终空间构型之前的传感器基体基板的方案。

[0068] 图2b示出了根据本公开的一些实施方式折叠后处于最终空间构型的基体基板。

[0069] 图3示出了根据本公开的一些实施方式的卷盘至卷盘生产过程。

[0070] 图4示出了根据本公开的一些实施方式，包括上部和底部溅射金属层的基础片材的截面图，每层都覆盖有衬层。

[0071] 图5示出了根据本公开的一些实施方式，在限定位置处沉积底部介电体后的基础片材(对电极侧)。

[0072] 图6示出了根据本公开的一些实施方式，在限定位置处沉积Ag/AgCl后的基础片材(对电极侧)。

[0073] 图7示出了根据本公开的一些实施方式，在选择性激光蚀刻后产生基体基板轮廓、基准和各个传感器标记之后和生物相容性层沉积和固化之后的基础片材(对电极侧)。

[0074] 图8a-b示出了根据本公开的一些实施方式，在沉积压敏胶粘剂(PSA,17)(8a)并粘附第二底侧衬层18(8b)之后的基础片材(对电极侧)。

[0075] 图9示出了根据本公开的一些实施方式从基础片材移除上衬层。

[0076] 图10a-b示出了根据本公开的一些实施方式，在沉积碳电极40(图10a)和上侧介电体22(图10b)以及激光蚀刻基体基板轮廓之后的基础片材(工作电极侧)。

[0077] 图11示出了根据本公开的一些实施方式工作电极表面积的图像捕获。

[0078] 图12示出了根据本公开的一些实施方式，沉积在基础片材的底部(对电极侧)和上部(工作电极侧)上的各种层。测量每层的高度(厚度)。

[0079] 图13示出了根据本公开的一些实施方式，在沉积生物相容性层之后的基础片材(工作电极侧)。生物相容性聚合物沉积在每个工作电极的顶部上和两侧上。

[0080] 图14示出了根据本公开的一些实施方式，切割和释放单个基体基板后的基础片材。

[0081] 图15a-e示出了根据本公开的一些实施方式，基体基板的折叠过程以及与引导器的组装。因此，平面基体基板可以与引导器联接(图15a-b)，相对于传感探头折叠成90°(图15c)，并且然后可以在一侧处折叠180°(图15d-e)。

[0082] 图16示出了是根据本公开一些实施方式，校准过程的流程图。

具体实施方式

[0083] 所使用的术语，以及相关的参考数字，对应至少一些实施方式。

[0084] -10基础片材(kapton)

[0085] -11底侧溅射金属层

[0086] -12上侧溅射金属层

[0087] -13第一底侧衬层

[0088] -14上层衬层

[0089] -15基准

[0090] -16标记

[0091] -17压敏胶粘剂

[0092] -18第二底侧衬层

[0093] -20传感器基体基板

[0094] -21底部介电体(对电极侧)

[0095] -22上侧介电体(工作电极侧)

[0096] -23基体基板折叠部

[0097] -30对电极

[0098] -31Ag/AgCl层

[0099] -40工作电极(碳)

[0100] -41改性SPC层

[0101] -42酶层

[0102] -43葡萄糖限制层

[0103] -50生物相容性层

[0104] -51生物相容性层底侧(对电极)

[0105] -52生物相容性层上侧(工作电极侧)

[0106] -60传感器探头

[0107] -61传感器探头端部

[0108] -70皮肤粘附控制单元

[0109] -71PCBA

[0110] -72导电弹簧

[0111] -80皮肤

[0112] -90引导器

[0113] -100相机

[0114] 图1a-c示出了根据一些实施方式的感测探头(以下简称“传感器”)的截面图(1a)和侧视图(1b和1c)。在一些实施方式中,传感器60是平面的,并且可以包括两侧和传感器探头端部61,其中每侧可以包括至少一个电极。在一些实施方式中,传感器60包括2个电极,可以沉积在一侧(第一侧或底侧)上的对电极30和可以沉积在相对侧(第二侧或上侧)上的工作电极40。在一些实施方式中,对电极30包括Ag/AgCl层31和生物相容层51。在一些实施方式中,工作电极可以包括至少一层酶层42,并且在一些实施方式中,还包括葡萄糖限制层43和生物相容层52。在一些实施方式中,两个或更多个工作电极40可以沉积在一侧,并且对电极30(在一些实施方式中,其更大)可以沉积在相对侧。

[0115] 在一些实施方式中,额外的导电层可以沉积在工作电极上,并且包括溅射金属层,诸如例如碳和/或改性碳(例如,用普鲁士蓝改性的碳、用钌紫改性的碳等)。在一些实施方式中,可以在酶层(42)上方或下方添加额外层,其可以是抗干扰层。

[0116] 根据一些实施方式,图2a示出了在折叠成其最终空间构型之前的传感器基体基板20的方案。基体基板20可以包括感测探头60、传感器端部61和基体基板折叠部23中的至少一个(以及在一些实施方式中,多个,以及在一些实施方式中,全部)。基体基板20可以包括(在一些实施方式中,在两侧,其未示出)传感器电极(对电极和工作电极)、导体和介电体。

[0117] 图2b示出了折叠后处于最终(根据一些实施方式)空间构型的基体基板20。传感器60优选相对于基板20折叠90°,以及优选在基体板折叠部23的一侧折叠180°(放大视图)。根据一些实施方式,在最终的空间构型中,基体基板20的一部分被配置为包括在皮肤粘附的控制单元70中,并且另一部分(感测探头60)被配置为通过皮肤80插入皮下组织中。在一些实施方式中,感测探头60包括在一侧上的对电极30,以及在第二/另一侧上的工作电极40,其在一些实施方式中,工作电极40是与具有对电极的一侧相对的一侧。在一些实施方式中,在传感器60一侧处的工作电极40上生成的电流可以经由基体板20的一侧(例如,底侧)、基体板折叠部23、折叠的基体板20(面朝上)和一个导电弹簧72传导到PCBA 71。在一些实施方式中,电路经由第二导电弹簧72、基体基板20的相对侧(例如,上侧)和沉积在传感器60的相对侧上的对电极30闭合。在一些实施方式中,对电极30和工作电极40的位置是相反的。

[0118] 图3-15示出了平面基体基板和感测探头(传感器)的生产过程(分步)的各个方面,包括层沉积、固化、逐个传感器参数的测量以及从基础片材切割产品(平面基体基板与感测探头)。在一些实施方式中,预定表面积的层的选择性沉积(在特定点处)可以通过本领域任何已知的技术诸如丝网印刷、光刻等来完成。图5-8示出了根据一些实施方式的对电极侧(例如,底侧)的生产过程,图9-15示出了根据一些实施方式的工作电极侧(例如,上侧)的生产过程。每个图中概述的过程也可以表示本公开的实施方式。

[0119] 图3示出了根据一些实施方式的生产过程——卷盘至卷卷盘(reel-to-reel)的过程。这里,基础片材10被配置为横跨在两个卷盘之间的长带。基础片材10上的预定义点在基础片材移位期间(图3中,从右至左)在生产站a、b……z处经历顺序生产过程。在每个生产站(a、b……z),基础片材的一个点经历特定的生产过程(例如在工作电极上沉积酶层)。在一

些实施方式(未示出)中,基础片材可以被配置为具有长度和宽度的平面矩形片,并且包括数百或数千个预定义点。在每个生产站(a、b……z),可以对片材上的所有点重复特定的生产过程(例如,对所有数百或数千个点重复酶层的沉积)。

[0120] 图4显示了根据一些实施方式的基础片材10的纵向截面图。基础片材10可以是聚酰亚胺(kapton)或当前在电子工业中使用的任何其他薄聚合物膜。因此,基础片材10的两侧上覆盖有导体,例如溅射金属诸如金或铂。基础片材厚度可以在25-75um之间(以及其间的任何范围),并且每个溅射导电层可以包括的厚度可以在50-200nm之间(以及其间的任意范围)。并且在一些实施方式中,在底侧11和上侧12处的溅射金属层中的至少一层,可以分别覆盖有保护衬层——底衬层13和上衬层14。

[0121] 图5示出了根据一些实施方式的基础片材(对电极侧或底侧),该基础片材在移除底部衬层和在限定位置处沉积底部介电体21之后用溅射金属层11覆盖。基体基板20的最终形状以虚线示出。

[0122] 图6示出了根据一些实施方式,在沉积介电体21和在限定点沉积Ag/AgCl层31之后,基础片材的底侧用溅射金属层11覆盖。在一些实施方式中,Ag/AgCl层是对电极的基础。

[0123] 图7示出了根据一些实施方式,在选择性激光蚀刻后产生基体基板轮廓、基准15和单个传感器标识符16(例如标记)的基础片材(对电极侧)。在沉积介电体和Ag/AgCl层31之后,激光蚀刻过程使传感器个性化并添加标记,诸如基准和单元ID。在将RFID技术用于识别各个传感器的情况下,RFID芯片使用由各个传感器标记所示的相同区域来联接到基板。在激光蚀刻过程之后,在一些实施方式中,沉积并固化生物相容性层。在一些实施方式中,生物相容性层的固化可以是对电极的最终生产过程。

[0124] 图8a-b示出了根据一些实施方式,在沉积压敏胶粘剂(PSA,17)(8a)并粘附第二底侧衬层18(8b)之后的基础片材(对电极侧)。第二底侧衬层在工作电极的生产过程期间在基础片材的相对侧上为基础片材提供刚性。在该过程结束时,将基础片材翻转到工作电极侧(上侧)。

[0125] 图9示出了根据一些实施方式,从上侧溅射金属层12移除上侧衬层14。

[0126] 图10a-b示出了根据一些实施方式,在沉积碳/工作电极40(10a)和上侧介电体22(10b)以及激光蚀刻基体基板轮廓之后的基础片材(工作电极侧)。该片材可以由基准15对齐,基准限定用于沉积碳电极40和/或上侧介电体22的点。在沉积碳电极40之后,可以测量每个电极40的精确表面积,并且可以存储每个传感器的相关数据(根据单个传感器标识符)。

[0127] 图11示出了根据一些实施方式的工作电极40的表面积的图像捕获。工作电极40可以沉积在平面感测探头60上,其也可以包括介电体22。在一些实施方式中,感测探头60是平面基体基板20的一部分。可以包括相机100以捕获工作电极40的表面积和与其相关的数据(每个传感器标识符),其中可以存储这样的数据。

[0128] 图12示出了根据一些实施方式,可以沉积在基础片材10的一侧(例如底部(对电极侧)和另一侧(例如上部(工作电极侧))的各种层。对电极侧(例如,底侧)可以包括Ag/AgCl层31和生物相容性层50,并且工作电极侧可以包括改性SPC(石塑复合材料)层41(例如,改性SPC层)、酶层42、葡萄糖限制层43和生物相容性层50。图12中示出的层只是用于连续葡萄糖感测的层组成的一个实例。其他实例可以包括例如包括以下项的层的任何组合:酶、介

质、交联剂、胶粘剂和能用于控制葡萄糖和氧的扩散(以及控制各种干扰化合物,包括例如对乙酰氨基酚、抗坏血酸等的扩散)的任何聚合物。层的沉积可以通过本领域已知的任何工艺来完成,包括例如使用注射器的液体沉积、喷墨印刷、丝网印刷等。在层的沉积之后,可以捕获层的高度(即厚度),并且可以存储(每个传感器标识符)逐个传感器的数据。层的高度(厚度)测量可以用光学廓线仪、光谱反射率监测器等进行。

[0129] 图13示出了根据一些实施方式,在沉积生物相容性层50之后的基础片材(工作电极侧)。生物相容性层50可以沉积在每个工作电极的顶部上和两侧上。生物相容性层50在工作电极的两侧上的沉积可以通过基础片材中的槽来提供;生物相容性聚合物可以沉积在工作电极的顶部上,以及也可以沉积在两个槽中,并且可以与沉积在基础片材的相对侧上的对电极上的生物相容性层联接。

[0130] 图14示出了根据一些实施方式,切割(例如,激光切割或模切)并释放各个平面基体基板20及其感测探头60后的基础片材10。

[0131] 图15a-e示出了根据一些实施方式的基体基板20的折叠过程以及与引导器90的组装。因此,平面基体基板20可以与引导器联接(图15a-b),相对于传感探头60折叠成90°(图15c),并且然后可以在一侧处折叠180°(图15d-e),在CGM的皮肤粘附控制单元内形成基体基板20,如图2中示出。

[0132] 图16示出了根据一些实施方式的工厂校准过程的流程图。根据一些实施方式,该过程包括“每单个传感器”的一个或多个(以及优选多个)参数的测量,该参数是在每个传感器的生产过程期间捕获的(例如,逐个传感器的“干”参数),以及“每批次采样传感器”的参数测量,这些参数通过在不同葡萄糖浓度的溶液中对传感器进行体外测试而捕获(批次“湿”参数)。批量生产完成且传感器储存至稳定后,可以进行体外测试。“每个传感器的干”参数可以包括单个传感器工作电极的表面积和传感器工作电极至少一层的厚度的“过程中”测量。传感器可以通过打印在基础片材上的“每个传感器”特定标识符和/或使用电子手段来进行识别,如图7中示出的。通过校准算法分析从“干”和“湿”测量参数收集的存储数据,并在每个特定CGM装置中进行编码。

[0133] 尽管本文已经描述和说明了各种创造性实施方式,但是本领域普通技术人员将容易地设想用于执行功能和/或获得结果和/或本文描述的一个或多个优点的各种其他手段和/或结构,并且这样的变化和/或修改的每一个被认为是在本文描述的发明实施方式的范围内。更一般地,本领域技术人员将容易理解,本文描述的所有参数、尺寸、材料、步骤和配置都仅意指是示例性的,并且实际参数、尺寸、材料、步骤和配置将取决于使用本发明教导的特定的一个应用或多个应用。本领域技术人员将认识到或能够仅使用常规实验来确定本文描述的特定发明实施方式的许多等效物。因此应当理解,上述实施方式仅作为实例呈现,并且在主体公开及其等效物所支持的权利要求的范围内,并且可以以不同于具体描述和要求保护的方式来实施以及发明实施方式。本公开的发明实施方式针对本文描述的每个个体特征、装置、系统、物品、材料、试剂盒、步骤、功能/功能性和方法。另外,两个或更多个此类特征、装置、系统、物品、材料、试剂盒、步骤、功能/功能性和方法的任何组合,如果此类特征、系统、物品、材料、试剂盒、步骤、功能/功能性和方法并不相互矛盾,则都包括在本公开的发明范围内,并且被认为是实施方式。

[0134] 本文公开的实施方式还可以与一个或多个特征以及完整的系统、装置和/或方法

相组合，以产生还其他实施方式和发明。此外，一些实施方式可以通过具体缺少一件或多件特定现有技术参考文献中公开的一个和/或另一个特征而与现有技术相区别；即涉及一些实施方式的权利要求可以通过包括一个或多个负面限制而与现有技术相区别。

[0135] 此外，如上所述，各种发明概念可以体现为一种或多种方法，其中提供了一个或多个实例。作为一种或多种方法的一部分执行的行为可以以任何适当的方式排序。因此，实施方式可以构造为以不同于说明的顺序执行动作，其中可以包括同时执行一些动作，即使在示例性实施方式中示出为顺序动作。

[0136] 在本申请的任何地方呈现的对出版物或其他文件的任何和所有援引，包括但不限于专利、专利申请、文章、网页、书籍等，其全部内容均通过援引并入本文。此外，如本文所定义和使用的所有定义，应当理解为对字典定义、通过援引并入的文件中的定义和/或所定义术语的普通含义的限定。

[0137] 除非明确相反指示，否则如在本文在说明书和权利要求书中所用的不定冠词“一个/一种(a/an)”应当理解为意″至少一个/一种。

[0138] 术语“可以(can)”和“可以/能(may)”在本公开中可互换使用，并且表示所提及的元件、部件、结构、功能、功能性、目的、优点、操作、步骤、过程、设备、系统、装置、结果或说明，具有能力被使用、包括或产生，或以其他方式代表使用(或提及)该术语的陈述中指示的观点。

[0139] 如本文在说明书和权利要求书中使用的短语“和/或″应理解为意指如此结合的元件中的“两者中任一个或两者，即，在某些情况下结合地存在的元件以及在其他情况下分离存在的元件。用“和/或”列出的多个元件应当以相同的方式解释，即“一个或多个”这样结合的元件。除了由″和/或″子句具体标识的元件之外，可以任选地存在其他元件，无论是否与那些具体标识的元件相关或不相关。因此，作为非限制性实例，当与开放式语言诸如″包括”结合使用时，对″A和/或B”的引用在一种实施方式中可以仅指A(任选地包括除B之外的元件)；在另一实施方式中，仅指B(任选地包括除A之外的元件)；在又另一实施方式中，指A和B两者(任选地包括其他元件)；等。

[0140] 如本文在说明书和在权利要求书中所用，“或”应当理解为与如上定义的“和/或″具有相同的含义。例如，当分隔列表中的项目时，“或”或“和/或”应被解释为具有包容性，即包括至少一个，但也包括多个元件或系列元件中的多于一个，以及，任选地，额外的未列出的项目。只有明确指出相反的术语，诸如“仅一个”或“恰好一个”，或在权利要求中使用时，“由……组成”将指包括多个元件或系列元件中的恰好一个元件。一般而言，当前面带有排他性术语，诸如“两者的任一个”、“其中一个”、“只有一个”或“恰好一个”，如本文所使用的术语“或”仅应当解释为表示排他性的替代(即“一个或另一个但不是两者”)。当“由……基本上组成”在权利要求中使用时，应具有专利法领域中使用的普通含义。

[0141] 如本说明书和权利要求书中所用，短语“至少一个”指的是一个或多个元件的列表，应当理解为意指选自元件列表中的任何一个或更多元件中的至少一个元件，但不一定包括元件列表中具体列出的每个和每一个元件中的至少一个，并且不排除元件列表中元件的任何组合。该定义还允许元件可以任选地存在，而不是在短语″至少一个″所指的元件列表中具体标识的元件，无论这些元件与具体标识的那些元件相关还是无关。因此，作为非限制性实例，“A和B中的至少一个”(或等效地，“A或B中的至少一个”，或等效地“A和/或B中至

少一个”)在一种实施方式中可以指至少一个,任选地包括多于一个的A,不存在B(和任选地包括除B以外的元件);在另一个实施方式中,指至少一个,任选地包括多于一个的B,不存在A(和任选地包括除A以外的元件);在又另一实施方式中,指至少一个,任选地包括多于一个的A,和至少一个,任选地包括多于一个的B(和任选地包括其他元件);等。

[0142] 在权利要求书以及上述说明书中,所有过渡短语,诸如“包括(comprising)”、“包括(including)”、“携带”、“具有”、“包含”、“涉及”、“保持”、“由……组成”等,均应理解为开放式,即意指包括但不限于。根据《美国专利局专利审查程序手册(United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures)》第2111.03节的规定,只有过渡短语“由……组成”和“基本上由……组成”应当分别为封闭或半封闭过渡短语。

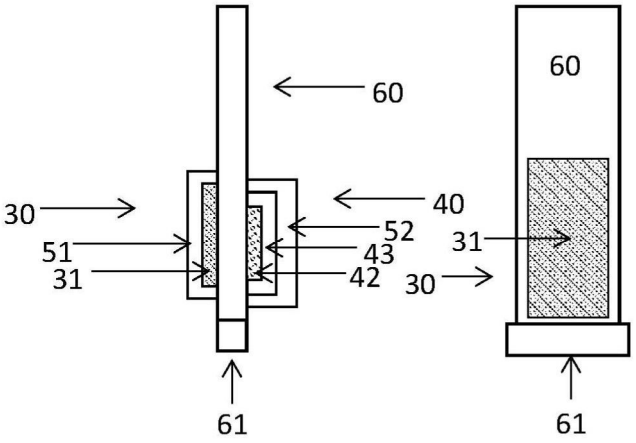


图 1a 图 1b

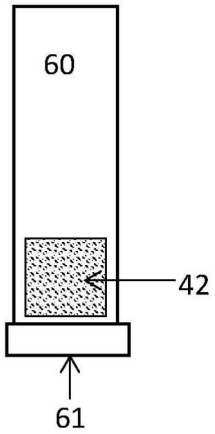


图1c

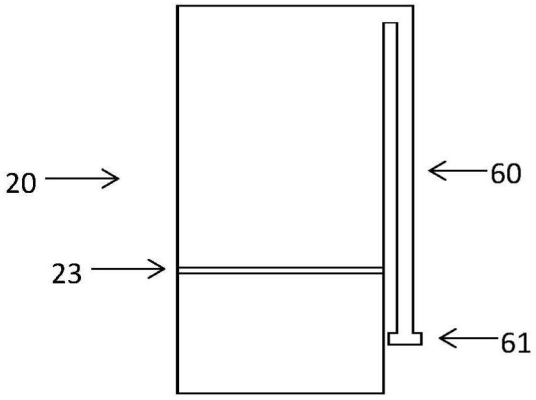


图2a

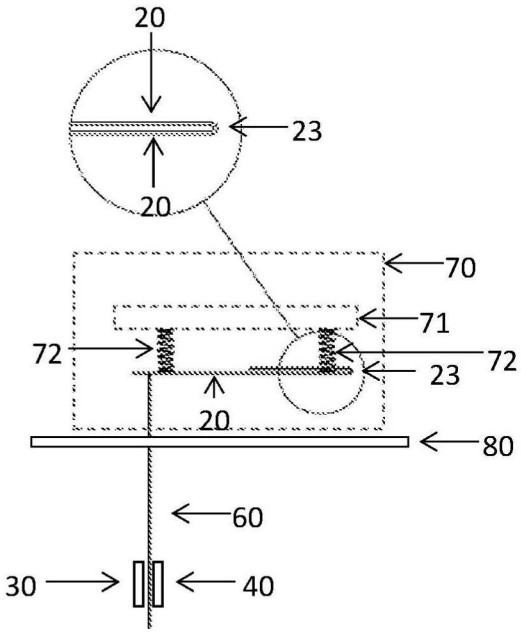


图2b

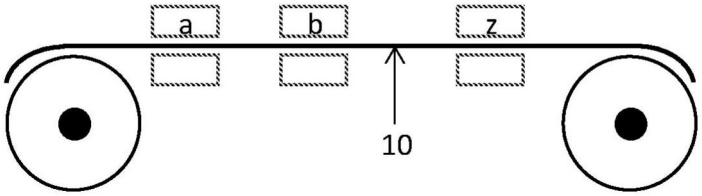


图3

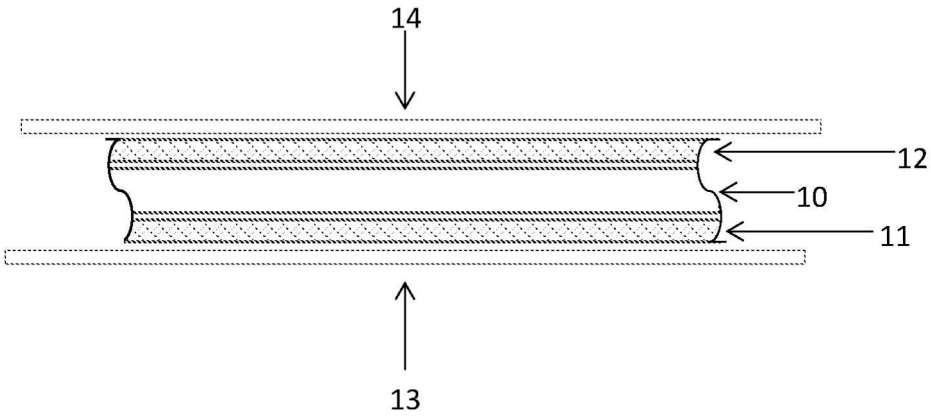


图4

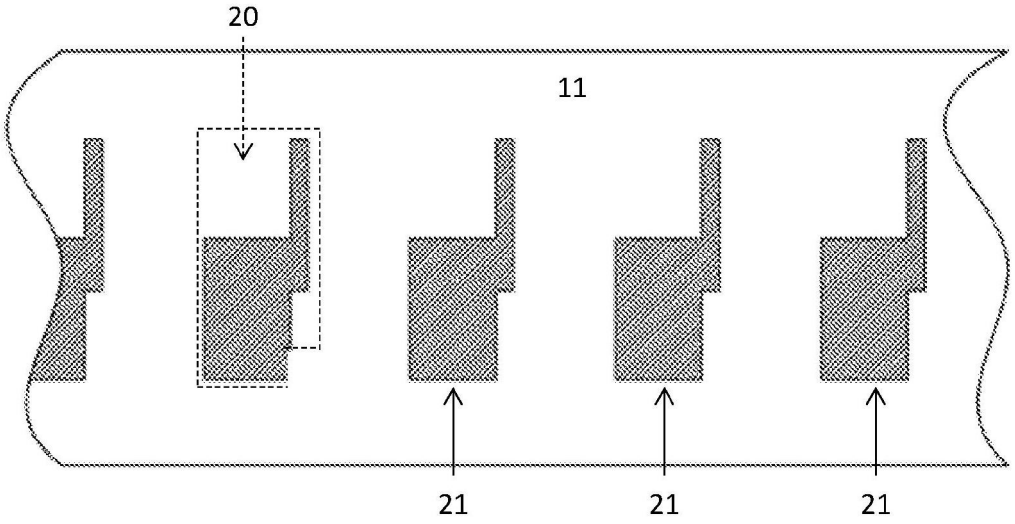


图5

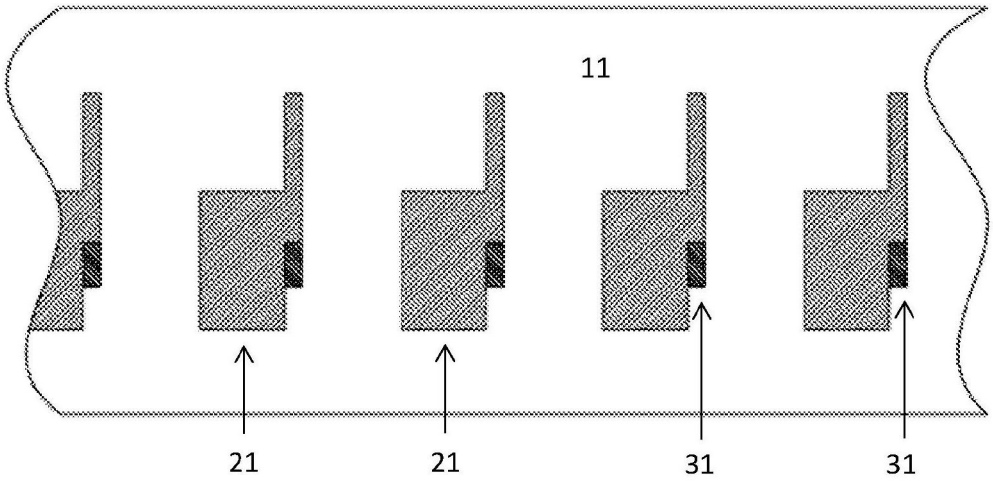


图6

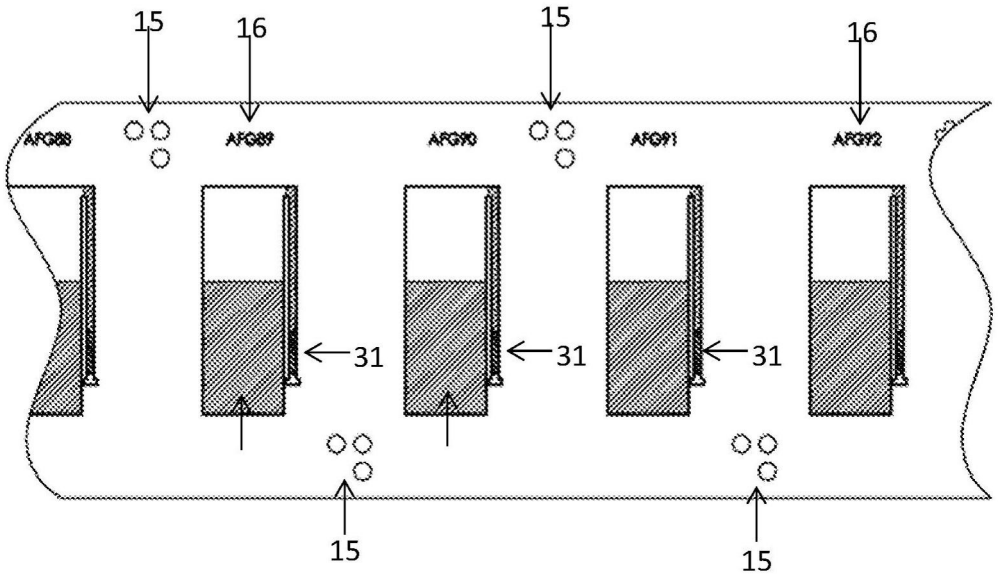


图7

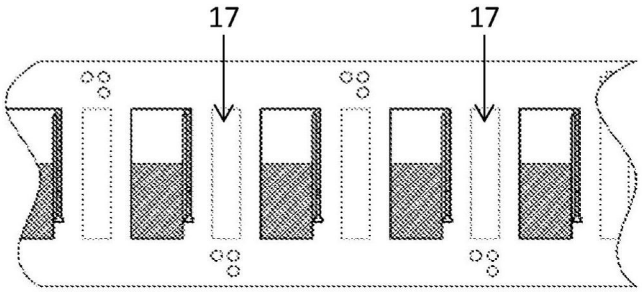


图8a

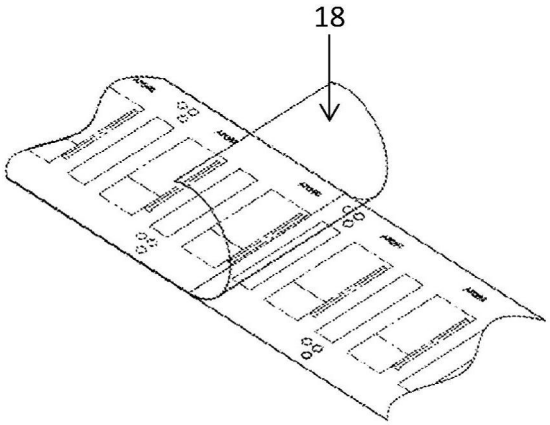


图8b

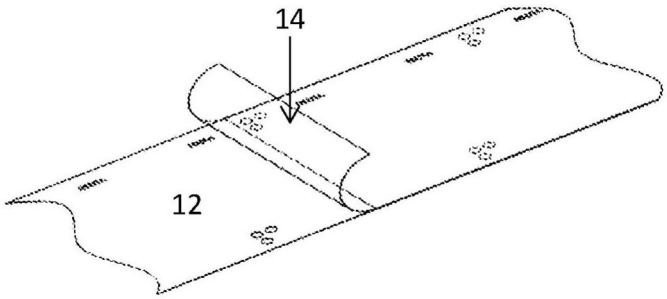


图9

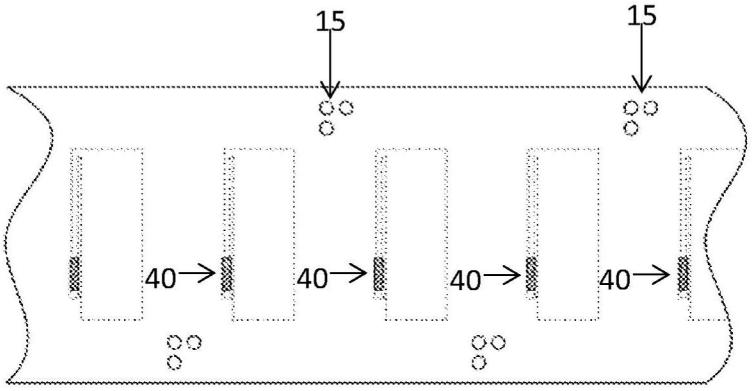


图10a

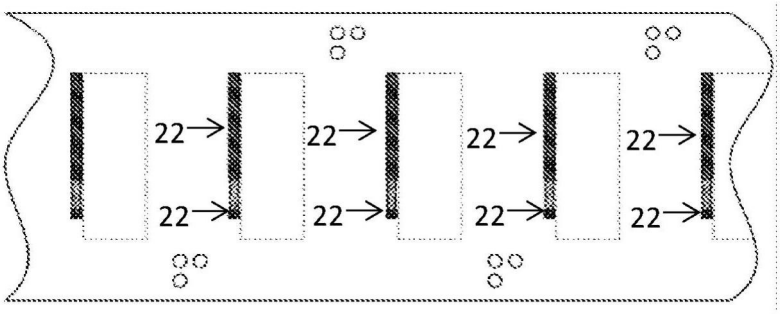


图10b

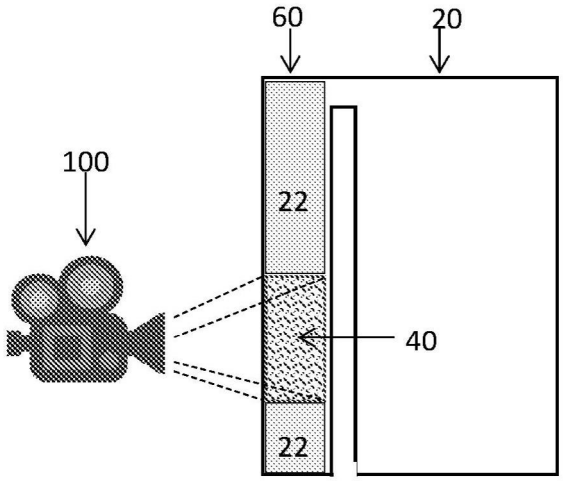


图11

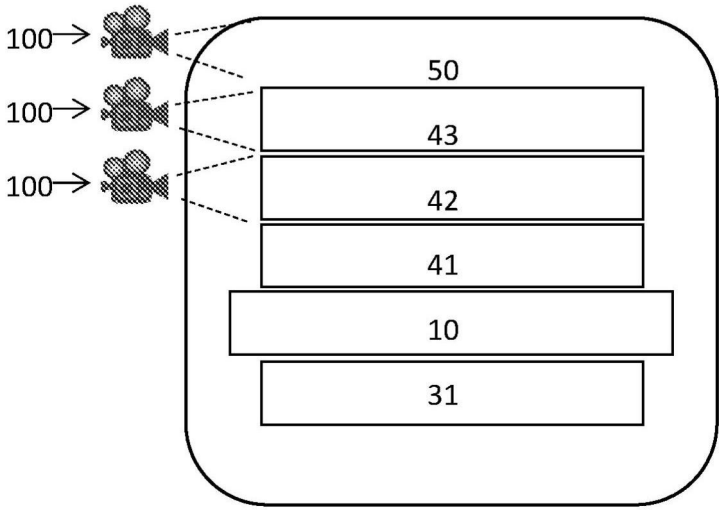


图12

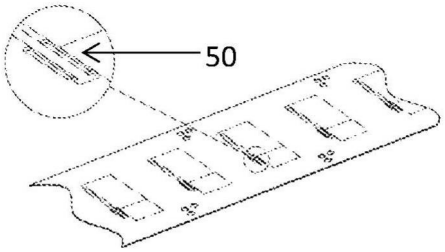


图13a

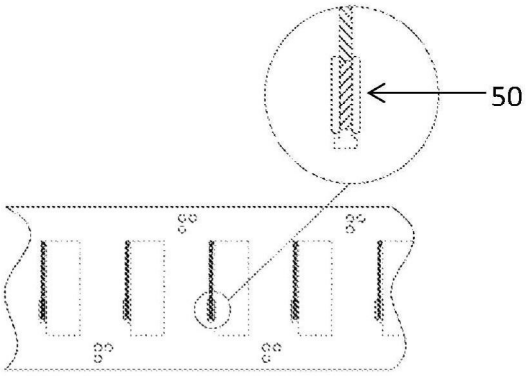


图13b

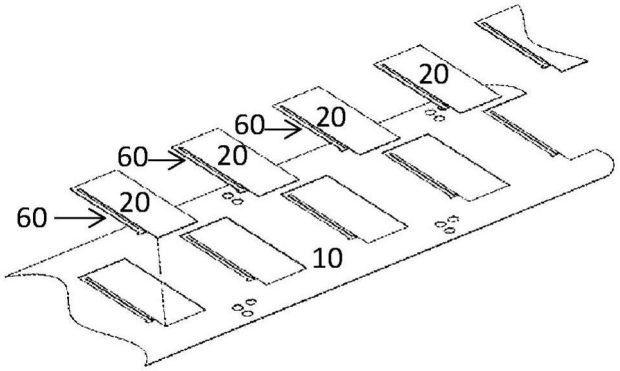


图14

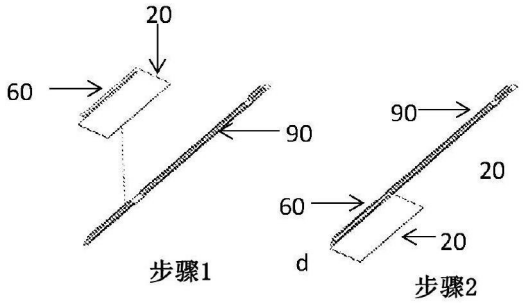


图 15a 图 15b

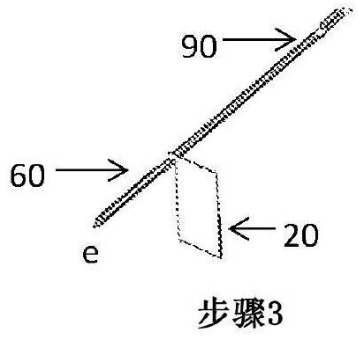


图15c

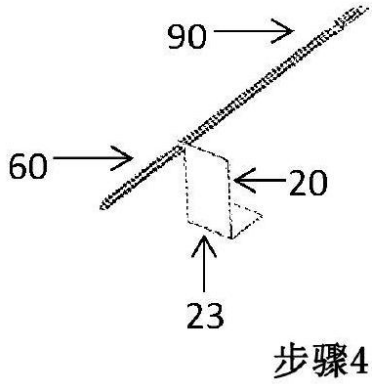


图15d

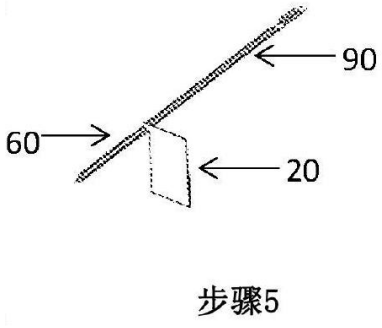


图15e

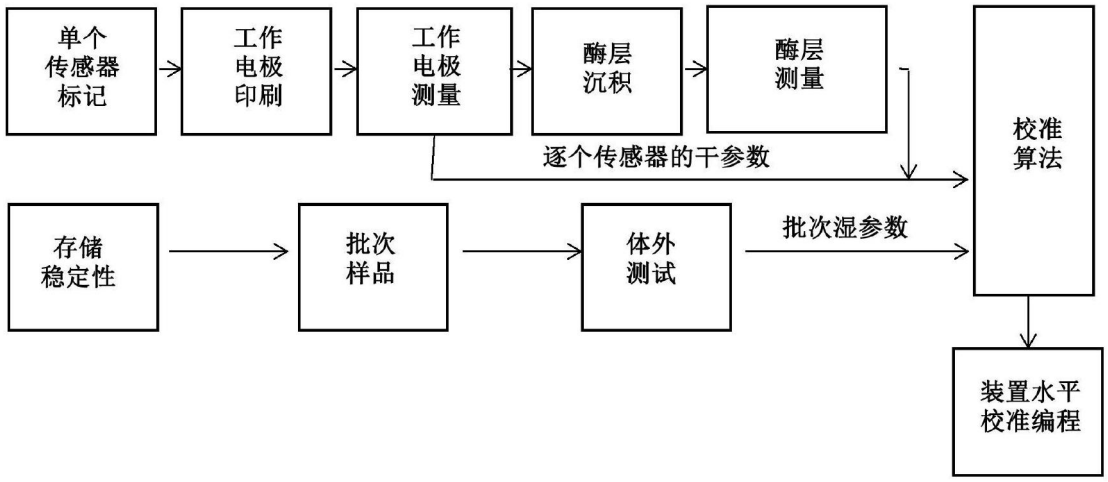

单个
传感器
标记
工作
电极
印刷
工作
电极
测量
酶层
沉积
酶层
测量
逐个传感器的干参数
校准
算法
存储
稳定性
批次
样品
体外
测试
批次湿参数
装置水平
校准编程

图16